

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平9-511231

(43) 公表日 平成9年(1997)11月11日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I
A 6 1 K 7/50		9164-4C	A 6 1 K 7/50
9/08		7329-4C	9/08 M
31/715	ABM	9284-4C	31/715 ABM
	ADA		ADA

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願平7-518992  
 (86) (22) 出願日 平成6年(1994)1月12日  
 (85) 翻訳文提出日 平成8年(1996)6月28日  
 (86) 国際出願番号 PCT/US94/00401  
 (87) 国際公開番号 WO95/19108  
 (87) 国際公開日 平成7年(1995)7月20日  
 (81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), CA, JP

(71) 出願人 サンチェズ, ロバート エイ.  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 92009,  
 カールスバッド, ジャカランダ アベニュー 2601  
 (71) 出願人 ヘンドラー, シェルドン エス.  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 92037,  
 ラ ホヤ, ラ ホヤ ショアーズ ドライブ 8575  
 (72) 発明者 サンチェズ, ロバート エイ.  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 92009,  
 カールスバッド, ジャカランダ アベニュー 2601  
 (74) 代理人 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚の脱脂および耳垢除去のための方法

(57) 【要約】

本発明はスキンおよびヘアケア製品の分野に関する。錯形成していないまたは緩く包接したシクロデキストリンは、耳管からの耳垢の除去または皮膚あるいは毛髪の洗浄に使用され得る組成物の活性成分である。

## 【特許請求の範囲】

1. 薬学的に受容可能なキャリア中に、本質的に空のシクロデキストリンを含む、耳管から耳垢を除去するための組成物。
2. 前記シクロデキストリンが、実質的に油を含まない溶液中に約1重量%と30重量%の間で存在する、請求項1に記載の組成物。
3. 前記シクロデキストリン含有組成物が、本質的に水中のシクロデキストリンからなる、請求項1に記載の組成物。
4. 前記シクロデキストリンが、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、および $\gamma$ -シクロデキストリンよりなる群から選択される、請求項3に記載の組成物。
5. 少なくとも2つの異なるキャビティサイズを有するシクロデキストリンを含有する、請求項3に記載の組成物。
6. 本質的に油を含まないキャリア中にシクロデキストリンを含有する皮膚および毛髪洗浄用組成物。
7. 水性キャリアにおける、請求項6に記載の組成物。
8. パウダーである、請求項6に記載の組成物。
9. 前記シクロデキストリンが、実質的に油を含まない溶液中に約1重量%と30重量%の間で存在する、請求項6に記載の組成物。
10. 前記シクロデキストリン含有組成物が、本質的に水中のシクロデキストリンからなる、請求項6に記載の組成物。
11. 前記シクロデキストリンが、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、および $\gamma$ -シクロデキストリンよりなる群から選択される、請求項9に記載の組成物。
12. 少なくとも2つの異なるキャビティサイズのシクロデキストリンを含有する、請求項9に記載の組成物。

## 【発明の詳細な説明】

### 皮膚の脱脂および耳垢除去のための方法

#### 発明の分野：

本発明は、皮膚および毛髪からの脂質の除去および耳管からの耳垢除去のための方法に関する。

#### 本発明の背景：

皮脂腺は、皮膚上および耳管内に溜まる脂質を含有する皮脂を分泌する。分泌速度はいくつかの要因に依存する。にきびおよび脂漏を包含するいくつかの皮膚疾患は不適切な皮脂産生に関連する。

皮膚からの過剰脂質の除去は、通常、界面活性剤(detergent)および清浄剤(cleananser)を使用する入浴により成され得る。多くの調製物が過剰脂質の除去を補助するために開発されている。米国特許第5,026,551号は、入浴調製物中で油と共に炭酸ガスおよび乳化剤を含有する組成物を開示している。ある実施態様において、炭酸ガスはシクロデキストリン内に保有された。米国特許第4,970,072号は入浴調製物中の乳漿生成物の使用を開示している。

シクロデキストリンは、局所、経口および非経口送達のための水-不溶性の薬剤の送達剤として使用されている。シクロデキストリンはまた、皮膚へ化粧品調製物を送達するためにも使用される。いくつかの組成物は、シクリデキストリンを包接生成物として利用している。欧州特許出願第0 366 154号(1990)は、化粧品組成物での使用のために、いくつかのシクロデキストリンを包接生成物として開示している。米国特許第4,678,598号では、メントールおよび樟脳を含有するシクロデキストリン含有シャンプーが開示され、そして特許請求の範囲に記載されている。シトロデキストリンは悪臭を抑制するために提供される。米国特許第4,267,166号は、口臭を処置するためのシトロデキストリンの使用を開示している。米国特許第4,891,361号は、動物試験においてメラニン形成を予防することにより弾力線維症を防止するコウジ/シトロデキストリン包接錯体を開示してい

る。Wacker Chemicalsの公報は、パウダーまたはクリーム中の空(empty)シトロデキストリンが、皮膚の排泄物質または皮膚で産生される反応物質を含有し得

ることを開示している。Wackerによる記述は、「不快臭の消去」という副題に基づき、そして他に4つの記述を包含する(そのすべてが悪臭物質に関する)。皮脂産性の皮膚脂質は悪臭ではない。それゆえ、Wackerの公報は、細菌が脂質および他の皮膚分泌物に作用するときに生成される不快臭の抑制を意味している。この公報においては、この物質が皮膚の脱脂のための洗浄剤として有用であったという証拠はない。

#### 発明の要旨：

本発明は、本質的に油を含まない「空の」シクロデキストリン組成物を含有する脱脂組成物を提供する。また、耳からの耳垢の除去に使用するための組成物を提供する。「空の」シクロデキストリンを含有するこの組成物は、不快な乾燥剤または有害な機械的方法の使用を有利に回避する。

#### 発明の詳細な説明：

シクロデキストリンは、デンプン由来のグルコースの環状オリゴマーであり、そして環状グルコース分子からなる。最も一般的な3つの形態、 $\alpha$ -、 $\beta$ -、および $\gamma$ -シクロデキストリンはそれぞれ6個、7個、8個のグルコース分子からなる。このシクロデキストリン分子は親油性を有するキャビティを含有する。シクロデキストリンは、皮膚に対して無毒および無刺激である天然物質としての利点を提示する。空のシクロデキストリンは、包接錯体の調製に使用するためにしばしば販売されている。本発明の処方物は、本質的に非刺激性および非アレルギー性である。脱脂に使用される組成物は、本質的に油を含まないものであるべきである。本発明の組成物は、基本的に乾燥固形物または、空の(錯形成していない)、または緩く包接するシクロデキストリンを含有する水溶液である。例えば、置換されたシクロデキストリンを含有する $\alpha$ -、 $\beta$ -、および $\gamma$ -シクロデキストリンが使用され得る。 $\beta$ -および $\gamma$ -シクロデキストリンは特に本発明の方法に有用と思われる。ヒドロキシプロピルシクロデキストリンは特に単独で、または他のシ

クロデキストリンとの組み合わせのいずれかで有用である。1つより多いシクロデキストリンを使用することは、耳管内または皮膚上で異なる物質と錯形成する

目的のための異なる「空洞」があるためにしばしば有用である。

支持体上でのシクロデキストリンの使用は、脂漏またはにきびのような状態を有する患者への適用、および処置の有用な手段を提供する。シクロデキストリンは、支持体上または支持体中に吸着または吸収される。この支持体は、例えば、ガーゼ、スポンジ、紙のようなセルロース、またはポリマー状シートおよび繊維であり得る。シクロデキストリンを有する支持体は、封をしたホイルまたはプラスチックシートのような気密パッケージ中配置される。それらは、緊急使用のためにあらかじめ湿らせた多様な支持体の容器中に提供され得る。シクロデキストリン組成物はまた、ロールオン(roll-on)手段、ブラシ、スポンジまたは繊維のような分配手段を有する容器内に配置され得、この分配手段は患部へ容易に適用するために容器の開口部に配置され得るか、またはキャップに結合され得る。湿らせた支持体を用いるシクロデキストリンの投与により、シクロデキストリン含有溶液の標的化送達を可能にする。あらかじめ湿らせたシートは、組織のシクロデキストリン溶液への継続的曝露のための好適な方法を提供する。本発明の方法での使用のための組成物はまた、標的領域へスプレーするか、または標的領域への適用のために支持体上へスプレーするエアロゾルとして適用され得る。他の適用方法としては、ロールオン、手またはブラシによる付加、または他の方法が挙げられる。さらに他の適用方法は、シクロデキストリンを含有する水の液浸または散布による。適切なキャリアは、パウダー、油を含まないゲルまたは懸濁液の形態であり得る。しかし、キャリアは、シクロデキストリンと錯形成するいかなる成分をも含有してはならず、このような様式では、この成分は皮膚または耳管から除去されるべき成分により容易に置き換えられない。

水性組成物は、好適なクラスの組成物である。しかし、その組成物は、アルコール類、またはシクロデキストリンに強く錯形成しないその他のキャリアを含有し得る。本発明の任意の組成物の最も重要な必要事項は、シクロデキストリンはゲスト分子を有さないか、または組成物のいくつかの成分が錯形成され得る場合は、ゲスト分子は優先的かつ容易に、脂質または脂質様物質により置換されるか

のいずれかでなければならない。

耳管での使用のための組成物はまた、ゲル、ローション、およびクリームの形態で提供され得る。しかし、この組成物が耳垢成分(残骸、毛髪、塵、ならびに脂肪酸およびワックスを含む様々の脂質様物質の混合物)により容易に置き換えられない錯形成した分子を全く含有しないことは極めて重要である。この成分は患者間で異なる。

耳管での使用については、水性キャリア中のシクロデキストリンは経済性および使用の簡便性で利点を有する。1重量%と30重量%との間でシクロデキストリンを含有するシクロデキストリン溶液が好ましい。好適な濃度は約10重量%である。皮膚での使用については、組成物はパウダーまたは液体処方物の形態をとり得る。シクロデキストリンに結合して、シクロデキストリンのキャビティを満たすか、またはキャビティへの接近を不可能にし得るような化合物が組成物中に全くないことは重要である。すなわち、シクロデキストリンによる脂質の錯形成を妨げるような添加剤は全く存在すべきでない。耳垢は脂質様物質の異種混合物であるため、異なるキャビティサイズを有するシクロデキストリンの混合物は、耳管の洗浄のための組成物での使用において有利に使用され得る。

組成物はまた、毛髪および頭皮を脱脂するために使用され得る。このような組成物は、リンスまたはシャンプーとしての使用のための水溶液の形態をとり得る。

#### 実施例1：皮膚脂質の溶解：

皮脂および他の皮膚脂質を顔皮からへらを用いて穏やかに掻き出すことによって採取した。約 $50\mu\text{g}/20\text{mm}^2$ の少量の脂質を薄いスメアとしてガラススライドへ適用した。一方のスライド(a)を水の層で被覆し、そして他方のスライド(b)を5%のヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリン水溶液で被覆した。スライドを室温でゆっくりと周期的に振盪し、次いで透過光を通して検査した。スライド(a)の脂質のスメアでは、30分間の間明らかな変化は観察されなかった。スライド(b)では、数分内に脂質の消失が明らかに認められた。30分後、スライド(b)のほとんどの脂質が消出し、そして水相は澄明なままであった。

#### 実施例2：耳垢の溶解：

実施例1の手順を、耳から採取した耳垢を使用して引き続き行った。結果は皮脂で得た結果と同様であった。

#### 実施例3：脂質の吸収：

皮膚脂質の薄いスメアを含有するガラススライドを実施例1のように調製した。スライド(a)は、未処理のコントロールであった。パウダーにした $\beta$ -シクロデキストリンをスライド(b)の脂質層上に置き、そして摩砕または混合することなく、穏やかに平らなへらで圧力をかけた。室温で5分後、両方のスライドを蒸留水で数回穏やかにすすいだ。両者を水で被覆し、透過光を通して検査した。スライド(a)は実質的な変化はなく、フィルムは水を強く拒絶したようであった。スライド(b)では極僅かのフィルムしか残らず、そしてスメアが適用されている領域からは水は拒絶されなかった。

#### 実施例4：皮膚試験：

女性1名に懸濁水中の極薄層の $\beta$ -シクロデキストリンを顔および鼻の片側に適用した。懸濁液をなめらかにそして簡便に適用したところ、冷たい感を与えた。その後4～6時間の間、処置した皮膚は油分を含まないように見え、そして非処置の領域のてかり、湿り、油っぽい外観を欠いた。

#### 実施例5：皮膚試験：

男性1名に、パウダーにした極薄層の $\beta$ -シクロデキストリンを、指をアプリケーションターとして用いて顔および鼻の片側に適用した。パウダーをなめらかにそして簡便に適用した。数分後にはもはや白色のパウダー目で見えなかった。被験者の男性は暖かい部屋に2時間滞在した。シクロデキストリンを適用した領域は、油分がないようであった。未処置の領域はてかりのある外見、および湿りのある油っぽい手触りを有した。

パウダーにしたヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリンを用いて試験を繰り返した。同様の結果を得た。ヒドロキシプロピル(hydroxypropyl)- $\beta$ -シクロデキストリンを用いて試験を繰り返した。しかし、数分後に顔面に水をスプレーした。未処理側の水は小滴を形成したことから、皮膚上に脂質が存在することが示された。シクロデキストリンで処理した側では小滴形成ははるかに少なかった。

#### 実施例6：耳垢包接：

多数の耳垢サンプルを以下の方法で調製した：幾名かの患者由来の耳あかを採集し、超音波処理により水と合わせた。得られた懸濁液を粗く濾過して毛および大きな粒子を除去した。次いで、懸濁液のアリコートポリエチレンシート上にスポットし、そして暖かい空気で乾燥させて黄色い光沢のある(waxy)耳垢層を形成させた。ポリエチレンシートをそれぞれ約7ミリグラムの耳垢を含有するようにディスク(disk)に切断した。

ディスクを異なる処方物を含有するチューブに入れた：

# 1：10%重量の $\gamma$ -シクロデキストリン水性溶液。

# 2：過酸化尿素、グリコール、および水を含有するMarion Merrell Dow, Cincinnati, OhioからのDebrox。

# 3：ペプチドオレイン酸エステル縮合体およびプロピレングリコールを含有するPurdue Frederick, Norwalk, ConnecticutからのCerumenex。

10分後の結果：

# 1：耳垢はプラスチックのディスクから分離し始め、色は明るくなり、そして耳垢/デキストラン(dextran)錯体はチューブの底に蓄積した。攪拌すると、耳垢は完全にポリエチレンディスクから分離し、そして分解した。

# 2 小さな泡を形成した。耳垢は黄色を保持し、そして攪拌後もポリエチレンディスクに付着したままであった。

# 3 泡は認められない。耳垢は黄色を保持し、そして攪拌後もポリエチレンディスクに付着したままであった。

#### 実施例7：ヒト患者における耳垢除去

実施例6の組成物を2名のヒト被験者で試験した。それぞれの例において、溶液を体温まで暖め、そして耳管に20~30滴の溶液を満たした。10分後、溶液を耳管から排出し、透明なコップに入れた。次いで耳管を耳鏡で検査した。

被験者# Iにおいて、一方の耳を組成物# 1で、他方を組成物# 2で処置することにより組成物# 1および組成物# 2を試験した。

結果：



患者 # I

組成物 # 1 : 実質的な耳垢の減少を認めた。回収した溶液は濁っており、そして目に見える粒子を含有した。炎症は報告されなかった。

組成物 # 2 : 耳の耳垢量はほとんど変化しなかった。回収した溶液は実質的に透明であった。炎症は報告されなかった。

患者 # II

組成物 # 1 : 結果は患者 # Iと同じであった。

組成物 # 3 : 数時間後にいくらかの炎症が報告されたこと以外は、組成物 # 2で処置した患者 # Iと本質的に同じ結果であった。

実施例 8 : AIDS患者における耳垢除去 :

水中に10% $\gamma$ -シクロデキストリンを含有する溶液 # 1を実施例 7の方法により耳に適用した。耳は実質的に垢が洗浄されていた。炎症は報告されなかった。

本発明の方法は、機械により剥離する方法が本発明の実施においては必要とされないことから、免疫の低下した患者、または老人あるいは子供のような容易に傷つく皮膚の患者において特に有用である。

耳垢の除去に使用するための組成物は、耳管への投与のためのスポイトを先に備え付けた瓶に入れて有益に販売され得る。また、瓶に備え付けるスポイトを提供すること、または耳をさらに洗浄するためのスポイトおよび耳への注入器を用いる耳の洗浄のためのシクロデキストリン含有物質を投与するためのキットを提供することも可能である。

皮膚の脱脂に使用するための組成物は、封をしたパッケージ内で浸したスポンジまたは他の吸収性の物質上に供給され得るか、または皮膚へ適用するためにその上で物質を吸収するための支持体を有するか、あるいは有さない瓶に入れて提

供され得る。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US94/00401

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(5) : A01N 43/04; A61K 31/715, 9/30, 7/05, 7/06; C08B 37/16

US CL : 514/58; 536/103; 424/69, 70, 499

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 514/58; 536/103; 424/69, 70, 499

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Please See Extra Sheet.

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US, A, 4715369 (SUZUKI et al.) 29 December 1987, see column 4 lines 28-59 and claims 1-3.	1-12
X	US, A, 4,267,166 (YAJIMA) 12 May 1981, see column 1 lines 39-45, column 2 lines 59-60, and column 4 lines 13-21.	1-12
X	Wacker-Chemie GmbH Bulletin, June 1990, "Cyclodextrins and Derivatives: Gamma W8", see the whole bulletin.	1-4, 6-11

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be part of particular relevance

\*E\* earlier document published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\*

later documents published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\*

documents of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\*

documents of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

\*A\*

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 March 1994

Date of mailing of the international search report

MAR. 31 1994

Name and mailing address of the ISA/US  
Commissioner of Patents and Trademarks  
Box PCT  
Washington, D.C. 20231

Facsimile No. NOT APPLICABLE

Authorized officer

KATHLEEN KAHLE FONDA

Telephone No. (703) 308-0196

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. application No.  
PCT/US94/00401

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, A, 01-193209 (SANRAKU OCEAN Co Ltd) 03 August 1989, see the Derwent abstract.	1-4, 6-11
X	JP, A, 03-287512 (SHISEIDO Co Ltd) 18 December 1991, see the Derwent abstract.	1-4, 6-11
X	FR, A, 2,640,136 (TSOMI) 15 June 1990, see the Derwent abstract.	1-4, 6-11

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. l. application No.

PCT/US94/00401

## B. FIELDS SEARCHED

Electronic data bases consulted (Name of data base and where practicable terms used):

APS—search terms: ?cyclodextrin, cyclodextrin?, cerumen, wax, skin, hair, wash?, clean?, delipida?  
STN (files CA, EMBASE, MEDLINE, and WPIDS)—search terms: cyclodextrin?, cerumen, wax##, skin, hair, oil,  
clean?, remov?, ear, shampoo?, delipid?

---

フロントページの続き

(72)発明者 ヘンドラー、シェルドン エス..  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92037,  
ラ ホヤ, ラ ホヤ ショアーズ ドライ  
ブ 8575